



⑫ A Terinzagel gging ⑪ 8304129

Nederland

⑯ NL

⑯ Werkwijze voor het bereiden van een implantaat-materiaal; daarvoor geschikt tweecomponentenpakket.

⑯ Int.CM.: A61L27/00, A61K6/06, C04B35/66.

⑯ Aanvrager: Klaas de Groot te Heemstede.

⑯ Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

⑯ Aanvraag Nr. 8304129.

⑯ Ingediend 1 december 1983.

⑯ ..

⑯ ..

⑯ ..

⑯ ..

⑯ Ter inzage gelegd 1 juli 1985.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Titel: Werkwijze voor het bereiden van een implantatie-materiaal; daarvoor geschikt tweecomponentenpakket.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bereiden van een implantatie-materiaal op basis van korrelvormig bioactief keramisch biomateriaal.

Uit een artikel van K. Groot in Med. Progr. Technol. 9, 5 129-136 (1982) zijn implantatie-materialen bekend, waaronder ook korrelvormige bioactieve keramische biomaterialen, die gebruikt kunnen worden voor het opvullen van gaten in bot- en tandweefsel. De term "biomaterialen" duidt op materialen, die voor het vervangen van bot- en tandweefsel kunnen worden toegepast. Naar hun fysisch-chemische eigenschappen kunnen de biomaterialen worden onderscheiden in (1) metalen, (2) kunststoffen, (3) keramische materialen, en (4) samengestelde of composietmaterialen, bijv. metaal-keramiek combinaties (cermets). Biologisch kan men deze produkten onderscheiden in (1) inerte materialen en (2) bioactieve materialen, al naar gelang er niet of wel een directe 10 binding tussen het bot-, bind- of epitheelweefsel en het geimplanteerde materiaal (het implantaat) optreedt.

Biologisch gezien worden keramische implantaten algemeen als meest acceptabel, ook wel aangeduid als meest biocompatibel, beschouwd. Voorbeelden van inerte keramische biomaterialen zijn aluminiumoxyde en 20 een diamantachtig koolstofderivaat. Bioactieve keramische biomaterialen zijn materialen, die ten minste in vivo en ten minste aan de buitenkant een fysisch-chemische structuur en samenstelling vertonen, die overeenkomt met één of meer structuren en samenstellingen welke in de anorganische fase van bot- of tandweefsel voorkomen. Voorbeelden van dergelijke bioactieve keramische biomaterialen zijn apatiet, fluorapatiet, α - of β whitlockiet, calciumcarbonaat, magnesiumhoudend β -whitlockiet, calciumfosfaat, en glaskeramiek zoals de handelsprodukten Ceravital (Leitz, Duitsland) en Bioglas.

Deze bekende bioactieve keramische biomaterialen worden in

8304129

korrelvormige toestand als implantatie-materiaal gepresenteerd. Ze kunnen bijvoorbeeld met behulp van een naaldloze spuit samen met water of een fysiologische zoutoplossing in het op te vullen gat in het bot- of tandweefsel worden aangebracht.

5 Een nadeel van dit bekende implantatie-materiaal is echter, dat de korrels zowel tijdens de applicatie als naderhand moeilijk op hun bestemde plaats kunnen worden gehouden. Een significant deel van de korrels stroomt weg, komt op verkeerde plaatsen terecht en kan daar later problemen veroorzaken. De hantering van het bekende implantatie-
10 materiaal is dan ook lastig en om de korrels na applicatie op hun be-
stemde plaats te houden moeten bijzondere maatregelen worden getroffen,
zoals het gebruik van een afdekking over het behandelde bot- of tand-
weefseldefect. Bovendien kunnen met deze bekende implantatie-materialen
slechts betrekkelijk kleine ruimtes worden opgevuld.

15 De uitvinding verschaft nu een werkwijze van de in de aanhef
vermelde soort die deze nadelen opheft en gekenmerkt wordt doordat een
poedervormig materiaal, dat korrels van bioactief keramisch biomateriaal
met een korrelgrootte van ten minste 200 μm en calciumsulfaat omvat,
met behulp van water, waarbij zich in het poedervormige materiaal en/of
20 in het water verder een water-oplosbaar alginaatzout en een water-oplos-
baar fosfaatzout bevinden, tot een pasta wordt aangemaakt.

25 De werkwijze volgens de uitvinding leidt tot een pasteus
implantatie-materiaal, dat gedurende enkele minuten verwerkbaar is en
na verloop van tijd uithardt. Voor de pasteuze consistentie direct na
het mengen van het poedervormige materiaal met de waterhoudende vloe-
stof en de latere harde consistentie zijn chemische reacties tussen het
water-oplosbare alginaatzout, het water-oplosbare fosfaatzout en het
calciumsulfaat in waterig milieu verantwoordelijk. Van deze reacties is
reeds eerder gebruik gemaakt bij het bereiden van afdrukmaterialen, dat
30 wil zeggen materialen waarmee nauwkeurige negatieveën van tanden en kie-
zen kunnen worden verkregen (zie Peyton et al, Restorative Dental
Materials, 4de editie, C.V. Mosby Co., U.S.A., (1971), blz. 187-191).
De harding is een gevolg van de reactie in water tussen het water-oplos-
bare alginaatzout en het calciumsulfaat, waarbij een gel van calcium-

8304129

alginaat wordt gevormd. Om voldoende tijd voor verwerking te verzekeren is een water-oplosbaar fosfaatzout aanwezig, dat de calciumionen invangt onder vorming van calciumfosfaat. Pas wanneer de fosfaationen zijn verbruikt kan daarna de gelvormende reactie tussen het water-oplosbare alginaatzout en de resterende hoeveelheid calciumionen aanvangen.

5 Bekende afdrukmaterialen bevatten doorgaans ook vulstoffen om een goed hanteerbare consistentie te verkrijgen. Een gebruikelijke vulstof is bijvoorbeeld calciumcarbonaat. Teneinde echter een nauwkeurige, fijn gedetailleerde afdruk mogelijk te maken wordt zeer fijne vulstof toegepast, met 10 deeltjesgrootten van ten hoogste 20 à 30 μm , liever nog ten hoogste 5 à 10 μm . Wat de samenstelling van het implantatiemateriaal volgens de uitvinding betreft, onderscheidt dit zich ten minste van bekende afdrukmaterialen door de aanwezigheid van korrels met afmetingen van ten minste 200 μm .

15 Het heeft volgens de uitvinding de voorkeur dat korrels van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 250 μm worden toegepast. Een grotere deeltjesgrootte impliceert grotere ruimtes tussen de individuele korrels, welke tussenruimtes ook wel microporiën worden genoemd (zie K. de Groot in *Ceramics in Surgery*, ed. P. Vincenzini, 1983, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, blz. 79-90), en is bevorderlijk 20 voor ingroei van bot- en tandweefsel. Te kleine korrels, d.w.z. kleiner dan 200 μm , zouden botingroei belemmeren en zijn daarom voor gebruik in implantatiemateriaal niet geschikt. Een praktische bovenlimiet voor de deeltjesgrootte is ongeveer 4 mm, hoewel grotere deeltjes ook bruikbaar zijn.

25 Wat de samenstelling van het implantatiemateriaal volgens de uitvinding betreft, heeft het de voorkeur dat 50-95 gew.% van de droge stof wordt gevormd door korrels van bioactief keramisch biomateriaal, 1-20 gew.% door water-oplosbaar alginaatzout, 2-15 gew.% door calciumsulfaat (als halfhydraat), en 0,1-5 gew.% door water-oplosbaar fosfaatzout.

30 Om een gemakkelijke hanteerbare pasteuze consistentie te verkrijgen heeft het de voorkeur dat 30-50 ml water op 100 gram droge stof wordt toegepast. Kleinere en grotere hoeveelheden, bijv. 20 ml of 60 ml water op 100 gram droge stof, zijn echter nog goed bruikbaar.

In beginsel kunnen zowel het water-oplosbare alginaatzout als

8304129

het water-oplosbare fosfaatzout zich in de poedervormige component bevinden, terwijl de waterhoudende vloeistof uit water bestaat. Om voor-
tijdige reacties te voorkomen moet de poedervormige component dan wel
goed droog worden gehouden. Het verdient dan ook de voorkeur, dat
5 slechts één van genoemde water-oplosbare zouten zich in de poedervormige
component bevindt, terwijl de andere zich opgelost in het water bevindt.
De meeste voorkeur heeft, dat het water-oplosbare alginaat-
zout via het poedervormige materiaal en het water-oplosbare fosfaatzout
via het water worden toegevoerd.

10 Alle andere mogelijkheden, met inbegrip van een uitvoerings-
vorm, waarbij zich beide water-oplosbare zouten in het water bevinden,
worden echter door de uitvinding omvat.
De water-oplosbare zouten zijn bij voorkeur alkalimetaalzouten,
in het bijzonder het natrium- of kaliumzout.

15 Een belangrijk voordeel van het implantatie-materiaal volgens
de uitvinding is, dat het veel eenvoudiger verwerkbaar is dan het bekende
korrelvormige materiaal. Na vermenging van de componenten wordt een
kneedbare pasta verkregen, die zonder verlies van materiaal goed op de
bestemde plaats kan worden aangebracht en kan worden gemodelleerd. De
20 in de pasta aanwezige korrels van bioactief keramisch biomateriaal kun-
nen niet wegvloeien, noch tijdens het aanbrengen, noch later. Het uit-
geharde alginaat is biocompatibel en wordt na verloop van tijd in vivo
geabsorbeerd; in dezelfde tijd wordt de functie van het alginaat overge-
nomen door ingegroeid bot- of tandweefsel, zodat een volmaakte opvulling
25 van het bot- of tandweefseldefect resulteert. Het pasteuze implantatie-
materiaal volgens de uitvinding is bovendien ook geschikt voor het op-
vullen van grotere gaten en lege ruimtes, bijvoorbeeld tussen bot en
een ingebrachte prothese.

30 De uitvinding verschaft tevens een tweecomponentenpakket voor
het bereiden van een implantatie-materiaal, bestaande uit een poedervor-
mige component en een waterhoudende vloeistof, waarbij de poedervor-
mige component korrels van bioactief keramisch biomateriaal met een
korrelgrootte van ten minste $200\text{ }\mu\text{m}$ en calciumsulfaat omvat, en
waarbij zich in de poedervormige component en/of in de waterhoudende
35 vloeistof een water-oplosbaar alginaatzout en een water-oplosbaar fosfaat-

8304129

zout bevinden.

Zoals eerder in verband met de werkwijze volgens de uitvinding is opgemerkt, heeft het de voorkeur dat de poedervormige component korrels van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 250 μm bevat; dat 50 - 90 gew.% van de droge stof wordt gevormd door korrels van bioactief keramisch biomateriaal, 1 - 20 gew.% door water-oplosbaar alginaatzout, 2 - 15 gew.% door calciumsulfaat (als halfhydraat), en 0,1 - 5 gew.% door water-oplosbaar fosfaatzout; dat het water-oplosbare alginaatzout zich in de poedervormige component en het water-oplosbare fosfaatzout zich in de waterhoudende vloeistof bevinden; en dat 30 - 50 ml water op 100 gram droge stof aanwezig is.

De uitvinding zal thans aan de hand van enkele voorbeelden nader worden toegelicht.

15 Voorbeeld I

Men bereidde een poedervormig materiaal, bestaande uit 6 gram kaliumalginaat, 90 gram apatietkorrels met een deeltjesgrootte van 250 - 350 μm , 0,8 gram kaliumfosfaat en 4 gram calciumsulfaat dihydraat. Dit poedervormige materiaal werd door schudden vermengd met 40 ml water, waarbij een goed verwerkbare pasta werd verkregen.

Voorbeeld II

25 Men bereidde een poedervormig materiaal, bestaande uit 6 gram kaliumalginaat, 90 gram calciumcarbonaatkorrels met een deeltjesgrootte van 250 - 350 μm , en 4 gram calciumsulfaat dihydraat. Men vermengde dit poedervormige materiaal door schudden met 40 gram van een waterige oplossing van 0,2 % kaliumfosfaat, waarbij een goed verwerkbare pasta werd verkregen.

Voorbeeld III

35 Men bereidde een poedervormig materiaal, bestaande uit 8 gram kaliumalginaat, 70 gram 8-whitlockietkorrels met een deeltjesgrootte van 2-4 mm, 0,6 gram kaliumfosfaat en 3 gram calciumsulfaatdihydraat. Dit poedervormige materiaal werd door schudden vermengd met 40 ml water, waarbij een goed verwerkbare pasta werd verkregen.

8304129

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor het bereiden van een implantatie-materiaal op basis van korrelvormig bioactief keramisch biomateriaal, met het kenmerk, dat een poedervormig materiaal, dat korrels van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 200 μm en 5 calciumsulfaat omvat, met behulp van water, waarbij zich in het poedervormige materiaal en/of in het water verder een water-oplosbaar alginaatzout en een water-oplosbaar fosfaatzout bevinden, tot een pasta wordt aangemaakt.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat korrels 10 van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 250 μm worden toegepast.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat 50 - 95 gew.% van de droge stof wordt gevormd door korrels van bioactief keramisch biomateriaal, 1 - 20 gew.% door water-oplosbaar alginaatzout, 15 2 - 15 gew.% door calciumsulfaat (als halfhydraat), en 0,1 - 5 gew.% door water-oplosbaar fosfaatzout.
4. Werkwijze volgens een of meer van de conclusies 1 - 3, met het kenmerk, dat het water-oplosbare alginaatzout via het poedervormige materiaal en het water-oplosbare fosfaatzout via het water worden toegevoerd. 20
5. Werkwijze volgens een of meer van de conclusies 1 - 4, met het kenmerk, dat 30 - 50 ml water op 100 gram droge stof wordt toegepast.
6. Tweecomponentenpakket voor het bereiden van een implantatie-25 materiaal, bestaande uit een poedervormige component en een waterhoudende vloeistof, waarbij de poedervormige component korrels van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 200 μm en calciumsulfaat omvat, en waarbij zich in de poedervormige component en/of in de waterhoudende vloeistof een water-oplosbaar alginaatzout en een water-oplosbaar fosfaatzout bevinden. 30

8304129

7. Tweecomponentenpakket volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de poedervormige component korrels van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 250 μm bevat.
8. Tweecomponentenpakket volgens conclusie 6 of 7, met het kenmerk, dat 50 - 95 gew.% van de droge stof wordt gevormd door korrels van bioactief keramisch biomateriaal, 1 - 20 gew.% door water-oplosbaar alginaatzout, 2 - 15 gew.% door calciumsulfaat (als halfhydraat), en 0,1 - 5 gew.% door water-oplosbaar fosfaatzout.
9. Tweecomponentenpakket volgens een of meer van de conclusies 6 - 8, met het kenmerk, dat het water-oplosbare alginaatzout zich in de poedervormige component en het water-oplosbare fosfaatzout zich in de waterhoudende vloeistof bevinden.
10. Tweecomponentenpakket volgens een of meer van de conclusies 6 - 9, met het kenmerk, dat 30 - 50 ml water op 100 gram droge stof aanwezig is.

8304129